

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-145421
(43)Date of publication of application : 20.06.1991

(51)Int.Cl. A61K 31/68
A61K 9/08
// (A61K 31/68
A61K 31:70)

(21)Application number : 01-282051 (71)Applicant : ZERIA PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 31.10.1989 (72)Inventor : TAKAHASHI HIROAKI
FUKAHORI KATSUHIRO
UCHINO YASUhide

(54) STABLE EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a stable eye drop by simultaneously blending sodium flavin adenine dinucleotide with cyanocobalamin and packing the blend into a specific container.

CONSTITUTION: 0.01-0.05w/v% sodium flavin adenine dinucleotide is blended with 0.004-0.02w/v% cyanocobalamin and properly medicinal components and additives to be added to a common eye drop and prepared to give an dye drop. The eye drop is packed into a transparent container to screen light rays (yellow range of visible light rays) approximately at 450nm wavelength to give the objective substance. The material of the eye drop container is polyethylene terephthalate, polyethylene, etc., and the eye drop container having $\leq 50\%$ percent transmission at 450nm wavelength and such transparency as to make existence of foreign matters observable in content solution is used.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

平3-145421

⑫ Int. Cl.⁵

A 61 K 31/88
9/08
//A 61 K 31/88
31:70

識別記号

ABL

V

庁内整理番号

7431-4C

7624-4C

7431-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)6月20日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 安定な点眼剤

⑮ 特 願 平1-282051

⑯ 出 願 平1(1989)10月31日

⑰ 発 明 者 高 橋 洋 明 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 深 堀 勝 博 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 内 野 泰 秀 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑳ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

明 書

1. 発明の名称

安定な点眼剤

2. 特許請求の範囲

(1) フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを配合する点眼液を、波長450nm付近(可視部短波領域)の光を遮断する透明な点眼容器に充填することを特徴とする点眼剤。

(2) フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムを0.01~0.05w/v%, シアノコバラミンを0.004~0.02w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 点眼容器の内部は薬分の一割を切り取り通過率を測定したとき、波長450nmに於ける透過率が50%以下である請求項(1)記載の点眼剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はフラビンアデニンジヌクレオチドナ

トリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、さらに波長450nm付近の光を遮断する点眼容器を用いることによって、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを安定に配合する点眼剤に関するものである。

(従来技術及び発明が解決しようとする課題)

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムは角膜炎の上投に比較的多く含まれ、角膜の酸素供給能を顕著に増加させ細胞代謝を促進させる成分であり、この高組織の酸素保持を目的として点眼剤に配合されている。また、シアノコバラミンは抗貧血作用のほか眼に対しては角膜上皮の再生を促進し視神経機能を賦活する作用があり、調節性眼筋疲労における運動調節の改善を目的として点眼剤に配合される。

また、点眼容器は点眼剤の品質保証の面で、内容物の異物を混入するのに能く支えない程度の透明性のあるもの、すなわち光を透過するものを適宜することが日本薬局方にて義務づけられている。

一方、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリ

ウム及びシアノコバラミンは光に対して不安定な物質として知られており、特にシアノコバラミンはフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとの共存により光に対して著しく不安定となる。このように光に対して不安定である成分を配合した点眼剤では、遮光して保管する目的で紙箱や不透明なビニール製の袋、いわゆる調剤袋に入れた形で市販されているが、消費者が購入した後の耐光安定性については消費者の注意に照る以外になく、その安定性が保証されるものではない。このため従来は、透明な点眼容器を用いてフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、光に対して安定な点眼剤とすることは困難であった。本発明は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合し、なおかつ特定波長の光を遮断する透明性のある点眼容器を用いることで、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの耐光安定性を向上し、従来困難であった組合せ処方を実現とし、安定な点眼剤を提供すること

ることを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、前述の目的を達成する手段について鋭意検討を重ねた結果、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼剤において、波長450nm付近（可視部青色領域）の光を遮断する点眼容器を用いることによつて、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの安定な点眼剤を得ることに成功した。さらに、この点眼容器は内容液の異物の有無を観察するのに全く支障のない透明性を保っている。すなわちシアノコバラミンはフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとの共存により光に対して極めて不安定となるのに対し、特定の波長領域（450nm付近）の光を遮断する点眼容器を用いることで、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとシアノコバラミンの安定性、特に眼薬であるのはシアノコバラミンの安定性を改善し、有用な点眼剤として提供することで従来の技術と大きく異なり、これが

本発明の大きな特徴である。本発明で用いられる点眼容器の材質は特に限定されず、ガラス、ポリエチレンテフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート及びポリ塩化ビニール等が用いられる。また、450nm付近の光を遮断するために点眼容器の着色に用いられる色素化合物も特に限定されず、アンスラキノン系、酸化鉄系及びベリリン系等の色素化合物が用いられる。

本発明の点眼剤は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムを0.03～0.05g/4%、シアノコバラミンを0.004～0.02g/4%の割合で配合し、切取った平滑な部分の波長450nmに於ける透過率が50%以下で、内容液の異物の有無を観察するのに支障のない程度の透明性を持つ点眼容器を用いる。

このようにして得られた点眼剤は、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンの耐光安定性は良好であり有用な点眼剤として用いることができる。

本発明の安定な点眼剤には、脂溶性ビタミン、塩酸サトラヒドロソリン等の塩基性成分やグリチルリチン酸二カルシウム、γ-アミノカプロン酸、塩化ペルベリン等の消炎作用成分、また醇酸トコフェロール、酢酸レチノール、塩酸ビリドルシン等のビタミン類等の点眼剤に配合されることの多い補助成分や、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム等の緩衝剤、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ブドウ糖等の等張化剤、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、アルキルパラベン等の防腐剤、メントール、ボルネオール、ハッカ油等の清涼化剤などの添加剤も加えることができる。

本発明を詳細に説明するために以下実施例を挙げるが、本発明はこれによって限定されるものではない。また、無色透明（450nm付近の光を遮断しない）の容器を用いた点眼剤の製造例と比較例に示した。

【実施例】

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム

20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH8.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mメンブランフィルターでろ過後、アンストラノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の波長450nmに於ける透過率が8%）に充填し、密封して点眼剤とした。

実施例3

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸ナフゾリン 3mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH8.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mメンブランフィルターでろ過後、酸化鉄系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な

部分の波長450nmに於ける透過率が28%）に充填し、密封して点眼剤とした。

実施例3

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これに塩酸セリドネン 100mg、パラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH5.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.22 μ mメンブランフィルターでろ過後、ペリノン系色素で着色したポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の波長450nmに於ける透過率が22%）に充填し、密封して点眼剤とした。

比較例

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 20mg及びシアノコバラミン 10mgを精製水に溶解し、これにパラオキシ安息香酸メチル 10mg及びホウ酸 1gを溶解し、ホウ砂の過量を加えpH8.0に調整した。この水溶液を精

製水で全量100mlとし、0.22 μ mメンブランフィルターでろ過後、無色のポリエチレンテレフタレート製10ml点眼容器（切取った平均な部分の450nmに於ける透過率が96%）に充填し、密封して点眼剤とした。

【作用】

各実施例及び比較例の点眼剤を陽光ランプ下（2500lx）に保存して、経時的にフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム及びシアノコバラミンを定量しその残存率を求めた。また、一時的な室内光下として、白色蛍光灯下（500lx）で1日につき8時間、同様な経時試験を行った。結果を第1〜4表に示す。尚、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムは遊離成分高濃度液クロマトグラフ法、シアノコバラミンは吸光度法（550nm）によって定量を行った。

（以下空白）

第1表 フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの定量

〔陽光ランプ下〕

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.3	98.2
2	100.0	97.0	92.0
3	100.0	97.9	93.0
比較例	100.0	71.3	44.2

（単位：残存率%）

（以下空白）

特開平3-145421 (4)

第2表 フラビンアデニンジスチレートナトリウムの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3ヵ月後	6ヵ月後
1	100.0	90.3	95.6
2	100.0	87.5	95.8
3	100.0	94.6	96.0
比較例	100.0	82.7	88.3

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第3表 シアノコバラミンの定量

〔黒光ランプ下〕

実施例	製造直後	1週間後	2週間後
1	100.0	99.0	97.5
2	100.0	96.1	90.1
3	100.0	96.8	91.4
比較例	100.0	50.1	10.9

(単位: 残存率%)

(以下余白)

第4表 シアノコバラミンの定量

〔白色蛍光灯下〕

実施例	製造直後	3ヵ月後	6ヵ月後
1	100.0	99.5	99.0
2	100.0	97.1	95.8
3	100.0	97.7	94.6
比較例	100.0	67.5	29.7

(単位: 残存率%)

各表から明かなように、比較例では経時的にフラビンアデニンジスチレートナトリウム及びシアノコバラミンの残存率が顕著に低下したために対し、本発明の点眼剤である実施例ではいずれも安定であった。

〔発明の効果〕

本発明は、フラビンアデニンジスチレートナトリウムとシアノコバラミンを同時に配合する点眼剤を、波長650nm付近の光を遮断する透明な点眼容器に充填した点眼剤であり、フラビンアデニンジスチレートナトリウム及びシアノコバラミンが安定化されており、点眼剤として極めて有用である。

出願人 ゼリア新薬工業株式会社